

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) Nº de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 826 005

(21) Nº d'enregistrement national :

01 07859

(51) Int Cl<sup>7</sup> : C 07 D 223/16, C 07 D 309/28, 307/91, 317/72

(12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 15.06.01.

(30) Priorité :

(43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 20.12.02 Bulletin 02/51.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS Etablissement public à caractère scientifique et technologique — FR.

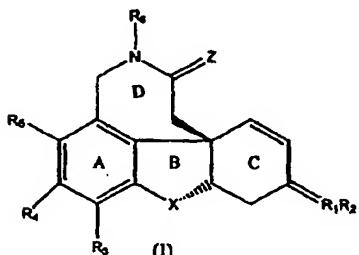
(72) Inventeur(s) : THAL CLAUDE, GUILLOU CATHERINE, BEUNARD JEAN LUC, GRAS EMMANUEL et POTIER PIERRE.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : REGIMBEAU.

### (54) SYNTHESE TOTALE DE LA GALANTHAMINE, DE SES ANALOGUES ET DE SES DERIVES.

(57) Procédé de synthèse de la galanthamine, de ses analogues et de ses dérivés, de formule (1) pe -SO, un groupe -SO<sub>2</sub>, un groupe -NR<sub>6</sub> où R<sub>6</sub> est tel que défini précédemment ou est un groupe protecteur d'amine.



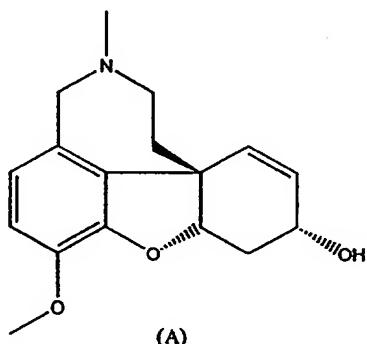
dans laquelle R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène, R<sub>2</sub> est un groupe hydroxy, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble = 0, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alcoxy, R<sub>6</sub> est un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, un groupe - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> ou un groupe - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N<sup>+</sup>R<sub>7</sub>R<sub>8</sub> où n = 1 à 12, Z représente soit deux atomes d'hydrogène, soit un atome d'oxygène et X est un atome d'oxygène, un atome de soufre, un atome d'azote, un grou-

FR 2 826 005 - A1



La présente invention concerne un procédé de  
5 synthèse de la galanthamine, de ses analogues et ses  
dérivés, ainsi que les intermédiaires de synthèse  
correspondants.

La (-)-galanthamine de formule (A)



(A)

est un alcaloïde isolé de la famille des *Amaryllidaceae*  
10 qui agit comme un inhibiteur compétitif, sélectif et  
réversible de l'acétylcholinestérase (Harvey A.L. (1995),  
*Pharmac. Ther.*, **68**, 113).

Elle a été utilisée depuis plusieurs années dans le  
traitement de la myasthénie et dans certaines maladies  
15 neurologiques comme la poliomyalgie, comme agent  
anticurare et comme agent parasympathicomimétique.

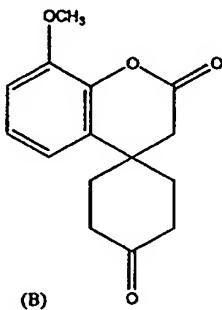
Surtout, ce composé augmente les fonctions  
cognitives des malades atteints de la maladie  
d'Alzheimer, maladie caractérisée par des dommages de la  
20 neurotransmission cholinergique (Weinstock M. (1999), *CNS  
Drugs*, **12**, 307). Actuellement, la galanthamine est  
commercialisée dans cette indication en Autriche et en  
Suède et devrait l'être prochainement dans les autres  
pays d'Europe et aux Etats-Unis.

La (-)-galanthamine peut être extraite de différentes sources végétales, notamment à partir de *Galanthus nivalis*, *G. narcissus*, *G. leucojum* ou *G. crinum*, mais en très faibles quantités insuffisantes pour un usage commercial.

La synthèse de la galanthamine a été réalisée pour la première fois par Barton D.H.R. et al. (*J. Chem. Soc.* (1962), 806), l'étape clé de ce procédé étant la cyclisation oxydative du phénol dont le rendement est seulement de 0,5%. De nombreuses équipes ont cherché à améliorer les rendements de ce procédé de synthèse pour permettre son utilisation à l'échelle industrielle; ainsi Czollner L. et al. (*Tetrahedron Letters* (1998), 39, 2087) ont obtenu un rendement de 45 à 50% et Krikorian et al. (*Synthetic Communications* (2000), 30 (16), 2833) des rendements de 60%. Toutefois, malgré l'augmentation de ces rendements, ces procédés restent difficiles à mettre en œuvre à l'échelle industrielle.

Aussi, plusieurs équipes ont essayé de mettre au point des synthèses de la galanthamine, de ses analogues et dérivés par des voies non biomimétiques.

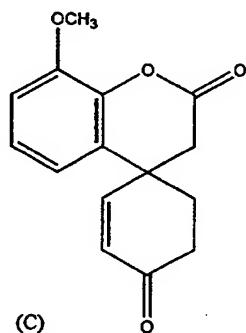
Ainsi, l'équipe de Ishisaki M. et al. (*J. Org. Chem.* (1993), 58, 3877) décrit une synthèse par réaction radicalaire de la lycoramine, alcaloïde de la famille de la galanthamine. Suite à une analyse rétrosynthétique de la lycoramine (1,2-dihydrogalanthamine), les auteurs montrent que le composé de structure (B)



ne peut conduire qu'à la synthèse totale de la lycoramine, en 3 étapes avec un rendement global de 13%. Cet intermédiaire ne permet donc pas d'accéder à la galanthamine.

5 La galanthamine et ses dérivés comme la lycoramine se caractérisent par la présence d'un carbone quaternaire spirannique dont la création s'est révélée être l'étape limitante dans la synthèse totale.

Les inventeurs ont été les premiers à décrire une  
10 nouvelle stratégie pour former ce carbone quaternaire critique de la lycoramine (Gras E. et al., *Tetrahedron Letters* (1999), 40, 9243) en utilisant une réaction intramoléculaire de Heck; ils ont synthétisé l'intermédiaire de formule (C)



15 à partir duquel ils ont préparé la lycoramine par introduction d'un groupe amine, cyclisation de Pictet-Spengler, et réduction par LiAlH<sub>4</sub> dans le tétrahydrofurane selon la méthode décrite par Ishisaki M. (référence déjà citée).

20 Plus récemment, Trost B.M. et al. (*J. Am. Chem. Soc.* (2000), 122 (45), 11262) ont décrit la première synthèse énantiomérisélective complète de la (-)-galanthamine qui n'utilise pas le couplage oxydatif du phénol: ils

réalisent une cyclisation par une réaction intramoléculaire de Heck en présence d'un ligand bidentate d'alkylphosphine et d'un catalyseur au palladium.

5 Toutefois, cette synthèse comprend 15 étapes et le rendement global est de 1%.

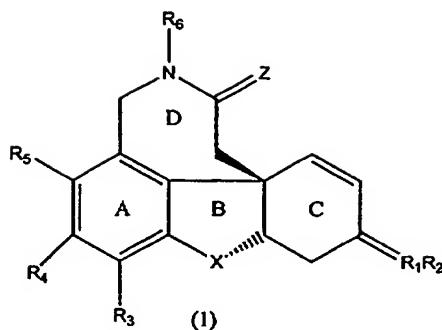
Pilger C. et al. (*Synlett* (2000), **8**, 1163) et Parsons P.J. et al. (*Tetrahedron Letters*, (2001), **42**, 2209) ont également décrit de nouvelles voies de synthèse 10 du squelette de la 3-déoxygalanthamine en utilisant une réaction intramoléculaire sélective de Heck comme étape clé. Cette approche ne permet pas la création de la fonction allylique essentielle pour l'activité biologique.

15 Compte-tenu de l'importance du marché de la galanthamine, de ses dérivés et de ses analogues, il est absolument indispensable de mettre au point une synthèse qui soit facile, rapide et économiquement viable.

Or, les inventeurs ont trouvé de manière 20 surprenante qu'en utilisant un agent oxydant mélangé à un support, ils obtenaient à partir du composé de formule

(C) ou d'un analogue, la galanthamine ou ses dérivés dans des conditions compatibles avec une utilisation 25 industrielle.

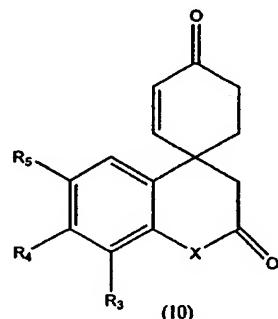
Aussi, l'invention a-t-elle pour objet un procédé de synthèse des composés de formule (1)



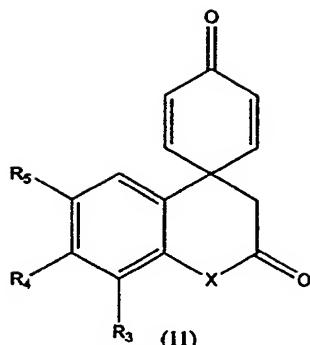
dans laquelle

soit  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un groupe hydroxy, soit  $R_1$  et  $R_2$  forment ensemble =0,  
 5  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy ou un groupe ( $C_1-C_{12}$ )alcoxy,  
 $R_6$  représente un atome d'hydrogène, un groupe ( $C_1-C_{12}$ ) alkyle, un groupe  $-(CH^2)_nNR_7R_8$  un groupe  $-(CH_2)_nN^+R_7R_8R_9$  où  $n = 1$  à  $12$ ,  $R_7$  et  $R_8$  représentent chacun indépendamment  
 10 l'un de l'autre, un atome d'hydrogène; un radical cyano; ( $C_1-C_4$ )alkyle; aryl( $C_1-C_4$ )alkyle; aryl( $C_1-C_4$ )alcényle; ( $C_1-C_4$ )alkyl-carbonyle ou arylcarbonyle; les radicaux alkyle, alcényle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents  
 15 choisis parmi les radicaux halo, hydroxy, alcoxy, alkylthio, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, cyano, nitro, mercapto ou amino, le radical amino étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles identiques ou différents; ou  $R_7$  et  $R_8$   
 20 sont liés entre eux et forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle; et  $R_9$  représente un atome d'hydrogène, un radical cyano,

- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcényle, alkylcarbonyle ou arylcarbonyle, les radicaux alkyle, alcényle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis
- 5 parmi les radicaux halo, hydroxy, alcoxy, alkylthio, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifiée, cyano, nitro, mercapto ou amino, le radical amino étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles identiques ou différents;
- 10 Z représente soit deux atomes d'hydrogène, soit un atome d'oxygène et
- X représente soit un atome d'oxygène, soit un atome de soufre, soit un atome d'azote, soit un groupe -SO, soit un groupe -SO<sub>2</sub>, soit un groupe -NR<sub>6</sub> où R<sub>6</sub> est tel que
- 15 défini précédemment ou représente un groupe protecteur d'amine,
- caractérisé en ce qu'il comprend une étape dans laquelle on réalise l'oxydation d'une cétone α,β-éthylénique de formule (10)



- 20 en spirodiénone de formule (11),



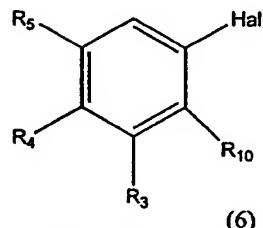
Dans un mode de réalisation avantageux du procédé, le support est un mélange de silice et d'alumine.

Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux, le mélange de silice et d'alumine est un mélange 50/50.

Dans un mode préféré de réalisation, l'oxydation est réalisée en présence d'anhydride benzènesélininique mélangé à un support, de préférence inorganique. A titre d'exemple, on peut cité notamment les tamis moléculaires dont la taille est comprise de préférence entre 3 et 5 Å et les mélanges silice/alumine.

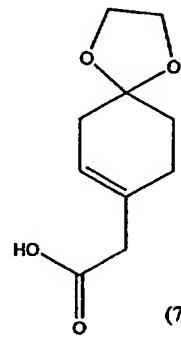
Les composés de formule (1) sont des analogues et des dérivés de la galanthamine, notamment les analogues basiques de la galanthamine dans lesquels l'atome d'azote du cycle D est salifiable et les analogues comportant une fonction iminium dans le cycle D, tels ceux décrits dans le demande internationale WO 97/03987 et dans l'article de Mary A. et al. (*Bioorganic and Medicinal Chemistry* (1998), 6, 1835). Ces composés possèdent 3 carbones asymétriques et peuvent donc exister sous la forme de stéréoisomères purs ou en mélanges. De préférence, le carbone 3 est de configuration  $\alpha$  comme dans la galanthamine naturelle.

Dans un mode de réalisation avantageux du procédé selon l'invention, on fait réagir un dérivé de formule (6)



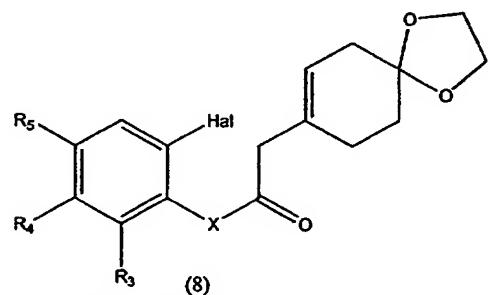
(6)

dans laquelle  $\text{Hal}$  représente un atome d'halogène choisi  
5 parmi les atomes de brome et d'iode,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis dans la revendication 1 et  $R_{10}$  représente un groupe amine ou un groupe hydroxy, avec l'acide (1,4-dioxaspiro[4.5]déc-7-en-8-yl)-acétique de formule (7),



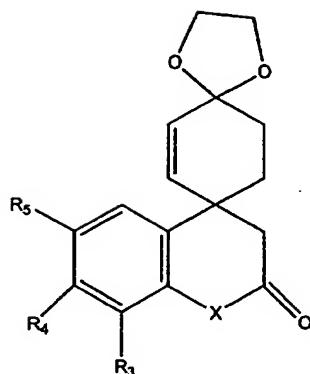
(7)

10 on obtient un composé de formule (8)



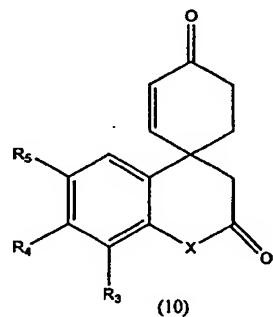
(8)

que l'on cyclise par une réaction intramoléculaire de Heck pour obtenir un composé de formule (9)



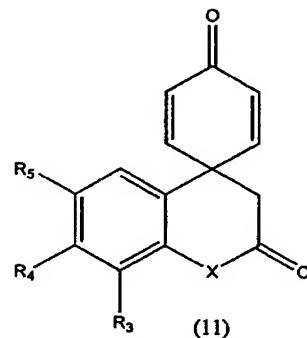
(9)

la réaction de cyclisation est réalisée dans des conditions classiques connues de l'homme du métier, notamment en présence d'un catalyseur au palladium ou d'un catalyseur précurseur de palladium 0, comme par exemple le tris(dibenzylidèneacétone)-dipalladium, et de dérivés de bidentate alkylphosphine comme par exemple du 1,2-bis (diphénylphosphino)éthane (dppe) ou du 1,2-bis(dicyclohexylphosphino)éthane (dcpe), et dans un mélange d'acétate de thallium et d'acetonitrile ou de diméthylacétamide; ensuite on déprotège la fonction dioxolane du composé de formule (9), par exemple en présence d'un accepteur d'hydrure comme par exemple le tétrafluoroborate de triphénylcarbénium ou l'hexafluorophosphate de triphénylcarbénium pour obtenir la cétone  $\alpha,\beta$ -éthylénique de formule (10)

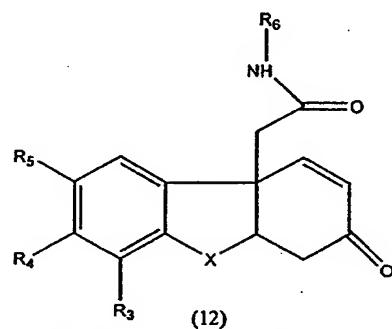


(10)

que l'on oxyde en présence d'anhydride benzèneseleninique additionné à un mélange de silice et d'alumine, de préférence 50/50, pour obtenir un composé de formule (11)



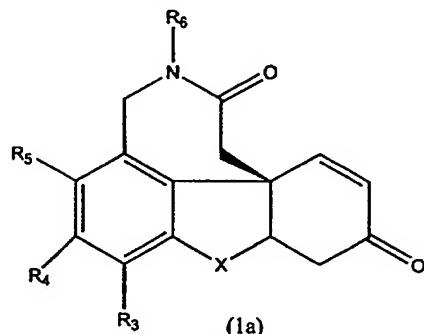
5 dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment; sur ledit composé de formule (11) on introduit ensuite le groupe aminé par ouverture de la lactone avec une amine de formule  $NHR_6$  où  $R_6$  est tel que défini précédemment; cette réaction est accompagnée d'une réaction d'addition spontanée, de type Michael, du phénol 10 généré intermédiairement, sur la diénone pour former avec un rendement quantitatif l'amide correspondant de formule (12)



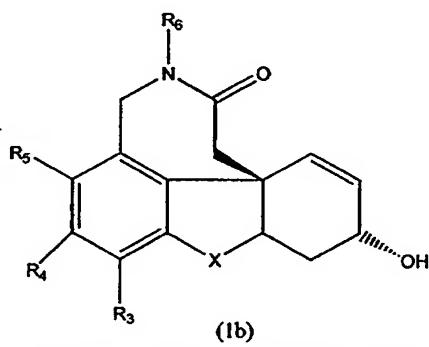
15 dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  et  $X$  sont tels que définis précédemment.

Ensuite, on cyclise l'amide de formule (12), par exemple par une réaction de type Pictet-Spengler; ladite réaction peut être réalisée en présence de

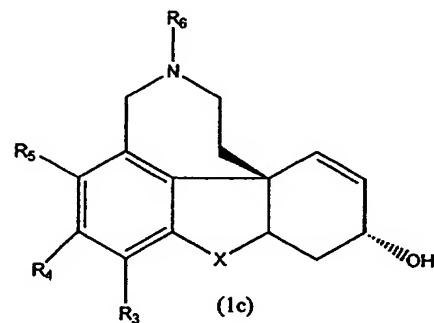
paraformaldéhyde et d'acide trifluoroacétique; on obtient alors un composé de formule (1a)



dont la réduction diastéréosélective, par exemple par le L-Sélectride®, conduit au dérivé correspondant de formule  
5 (1b)



lui-même réduit dans des conditions classiques pour obtenir le composé final correspondant de formule (1c)

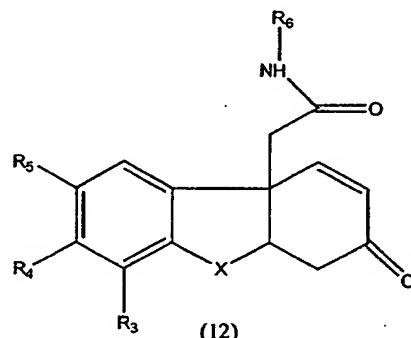
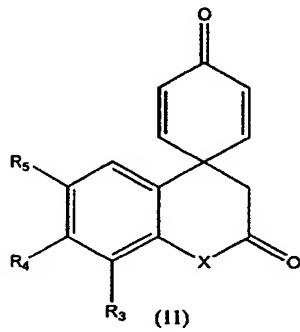


Selon un autre mode de réalisation de l'invention, dans le cas où l'on veut obtenir les composés de formule (1a) à (1c) optiquement actifs, alors on soumet le composé (12) ou (1a) à un dédoublement dans des 5 conditions classiques connues de l'homme du métier et on procède selon les étapes décrites précédemment.

Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, le procédé permet d'obtenir la galanthamine sous forme de racémate ou de ses isomères 10 optiquement purs.

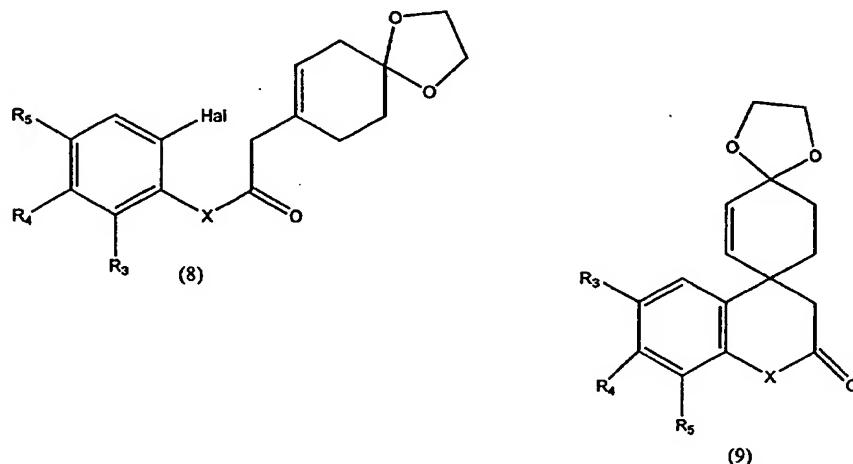
Le procédé selon l'invention permet d'obtenir la galanthamine, ses analogues et ses dérivés en un nombre d'étapes raisonnables compatibles avec une procédure industrielle.

15 L'invention a également pour objet des composés de formule (11) et (12)



dans lesquelles  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $X$  sont tels que définis précédemment, utiles comme intermédiaires de synthèse.

L'invention a aussi pour objet des composés de formule (8) et (9)



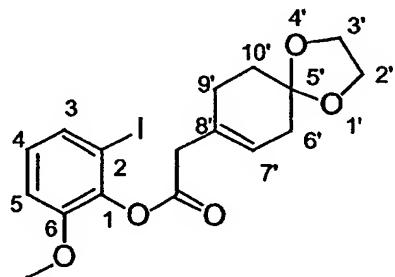
5

dans lesquelles Hal, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que définis précédemment et X représente un atome de soufre, un atome d'azote, un groupe -SO, un groupe -SO<sub>2</sub>, un groupe -NR<sub>6</sub> où R<sub>6</sub> est tel que défini précédemment ou représente un groupe protecteur d'amine.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

**Exemple 1: Synthèse totale de la galanthamine**

5 1.1 (1',4'-dioxa-spiro[4.5]déc-7'-èn-8'-yl)-acétate de 2-  
iodo-6-méthoxy-phényle (8)



À 500 mg (2,52 mmol; 1,05 éq.) d'acide-(1,4-dioxaspiro[4.5]déc-7-èn-8-yl)-acétique (7) en solution dans 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 0°C, sont additionnés progressivement 970 mg (5,05 mmol; 2,10 éq.) de EDC en solution dans 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, puis 308 mg (2,52 mmol; 1,05 éq.) de déméthylaminopyridine en solution dans 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le milieu réactionnel est agité pendant 15 minutes à 0°C, puis 600 mg (2,4 mmol; 1,00 éq.) de 2-iodo-6-méthoxy-phénol 6 en solution dans 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sont ajoutés. Après 5 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait avec de l'acétate d'éthyle (AcOEt). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (élution : Heptane / AcOEt: 7/3) pour conduire à 825 mg (80%) de (1',4'-dioxa-spiro[4.5]déc-7'-èn-8'-yl)-acétate de 2-iodo-6-méthoxy-phényle 8 sous forme d'une huile incolore.

Analyse élémentaire: calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>IO<sub>5</sub>: C, 47,46; H, 4,45; O, 18,59; mesurée: C, 47,34; H, 4,45; O, 18,41

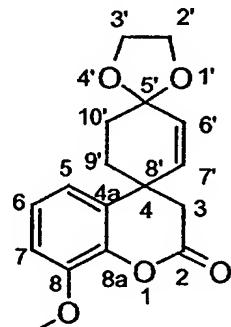
I.R. (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1764 (C=O); 1586 (C=C); 1468 (Car-C); 1267 (Car-O); 1117 (C-O)

5 S.M. (I.E., m/z): 430 (M<sup>+</sup>.); 250 (M<sup>+</sup>.-C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>); 180 (M<sup>+</sup>.-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>IO<sub>2</sub>)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,37 (1H, dd, J<sub>4-3</sub> = 6,0, J<sub>4-5</sub> = 3,0, H4); 6,95-6,90 (2H, m, H3, H5); 5,67 (1H, s large, H7'); 4,00 (4H, s, H2', H3'); 3,80 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 10 3,32 (2H, s, CH2); 2,47-2,33 (4H, m, H6', H9'); 1,85 (2H, t, J = 6,4, H10')

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 168,4 (C=O); 152,2 (C6); 141,7 (C1); 131,3 (C3); 130,1 (C8'); 128,2 (C5); 124,2 (C7'); 112,9 (C6) 107,4 (C5') ; 92,4 (C2) ; 64,8 (C2', C3') ; 56,2 (OCH<sub>3</sub>) ; 42,3 (CH2) ; 36,0 (C6') ; 31,5 (C10') ; 28,4 (C9')

1.2 8-méthoxy-3,4,4a,8a-tétrahydro-1',4'-dioxaaspiro-chromèn-2-one-[4,8']-déc-6'-ène (9)



20

39 mg (0,04 mmol; 0,1 éq.) de tris(dibenzylidèneacétone)-dipalladium et 33 mg (0,08 mmol; 0,2 éq.) de 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane en solution dans 10 ml de MeCN sont chauffés durant 30 minutes à 90°C. 117 mg (0,44 mmol; 1,2 éq.) d'acétate de

thallium et 160 mg (0,37 mmol; 1,0 éq.) de (1',4'-dioxa-spiro[4.5]déc-7'-ène-8'-yl)-acétate de 2-iodo-6-méthoxy-phényle (8) sont alors additionnés au milieu réactionnel. Après 72 heures d'agitation à 90°C, le milieu réactionnel 5 est filtré sur célite et évaporé sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (élution: Heptane/AcOEt: 7/3) du résidu obtenu conduit à 12,5 mg (67%) de 8-méthoxy-3,4,4a,8a-tétrahydro-1',4'-dioxa-spiro-chromèn-2-one-[4,8']-déc-6'-ène 9 isolés sous 10 la forme d'une poudre blanche.

P.F.: 101°C

Analyse élémentaire: calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>: C, 67,54; H, 6,00; O, 26,46; mesurée: C, 67,37; H, 6,05; O, 26,46.

S.M.H.R. (I.C., m/z): calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 303,11543 ; 15 mesurée: 303,12277

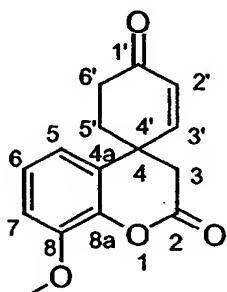
I.R. (CHCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>): 1766 (C=O) ; 1583 (C=C) ; 1481 (CAR-C) ; 1233 (Car-O) ; 1090 (C-O)

S.M. (I.C., m/z) : 303 (MH<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ (ppm): 7,08 (1H, dd, J<sub>6-5</sub> = J<sub>6-7</sub> = 8,0, H6); 6,91 (1H, dd, J<sub>7-6</sub> = 8,0, J<sub>7-5</sub> = 1,5, H7); 6,81 (1H, dd, J<sub>5-6</sub> = 8,0, J<sub>5-7</sub> = 1,5, H5); 5,94 (1H, d, J<sub>6'-7'</sub> = 10,0, H6'); 5,68 (1H, d, J<sub>7'-6'</sub> = 10,0, H7'); 4,05-3,97 (4H, m, H2', H3'); 3,90 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 2,80 (1H, d, J<sub>gem</sub> = 15,4, H3); 5,38 (1H, d, J<sub>gem</sub> = 15,4, H3); 1,95-1,76 (4H, 25 m, H9', H10')

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ (ppm): 166,7 (C2); 148,6 (C8); 140,1 (C8a); 134,8 (C6'); 131,4 (C7'); 128,6 (C4a); 124,1 (C5); 119,9 (C6) 112,4 (C7); 105,8 (C5'); 65,9 (C2', C3'); 60,1 (OCH<sub>3</sub>); 41,5 (C3); 39,0 (C4); 32,8 (C10'); 30 30,4 (C9')

1.3 8-méthoxy-3,4,4a,8a-tétrahydro-spiro-chromèn-2-one-[4,4']-cyclohex-2'-èn-1'-one (10)



À 1,10 g (3,68 mmol; 1,0 éq.) de 8-méthoxy-3,4,4a,8a-tétrahydro-1',4'-dioxaspiro-chromèn-2-one-[4,8']-déc-6'-ène (9) solubilisés dans 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre, sont ajoutés 1,21 g (3,68 mmol; 1,0 éq.) de tétrafluoroborate de triphénylcarbénium. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé avec de l'eau puis extrait avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. La purification par flash-chromatographie sur gel de silice (élution: Heptane/AcOEt : 8/2 puis 5/5) du résidu obtenu conduit à 940 mg (100%) de 8-méthoxy-3,4,4a,8a-tétrahydro-spiro-chromèn-2-one-[4,4']-cyclohex-2'-èn-1'-one (10) isolés sous la forme d'une poudre blanche.

P.F.: 130°C

Analyse élémentaire: calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>: C, 69,76 ; H, 5,46 ; O, 24,78 ; mesurée: C, 69,53 ; H, 5,61 ; O, 24,76.

I.R. (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1770 (C=O); 1680 (O-C=O) ; 1585 (Car-C) ; 1480 (Car-C) ; 1248 (Car-O)

S.M. (I.C., m/z): 259 (MH<sup>+</sup>)

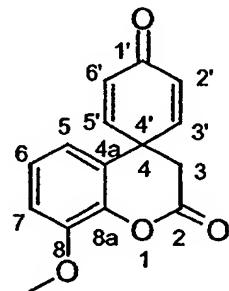
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 7,13 (1H, dd, J<sub>6-5</sub> = J<sub>6-7</sub> = 8,0, H6); 6,98 (1H, dd, J<sub>7-6</sub> = 8,0, J<sub>7-5</sub> = 1,3, H7); 6,75

(1H, dd,  $J_{5-6} = 8,0$ ,  $J_{5-7} = 1,3$ , H5); 6,70 (1H, d,  $J_{3'-2'} = 10,1$ , H3'); 6,30 (1H, d,  $J_{2'-3'} = 10,1$ , H2'); 3,92 (3H, s, OCH3); 2,93 (1H, d,  $J_{\text{gem}} = 15,5$ , H3) ; 2,86 (1H, d,  $J_{\text{gem}} = 15,5$ , H3) ; 2,44 (2H, dd,  $J_{5'-6'} = 6,0$ ,  $J_{\text{gem}} = 12$ , H5')  
5 ; 2,19 (2H, dd,  $J_{6'-5'} = 6,0$ , H6')

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 198,7 (C1'); 165,4 (C2); 150,1 (C3'); 148,9 (C8); 140,0 (C8a); 132,5 (C2'); 127,5 (C4a) ; 125,1 (C5) 118,3 (C6) ; 112,7 (C7) ; 56,3 (OCH3) ; 40,4 (C3) ; 39,2 (C4) ; 34,7 (C6') ; 33,5 (C5')

10.

1.4 8-méthoxy-3,4,4a,8a-tétrahydro-spiro-chromèn-2-one-[4,4']-cyclohex-2',5'-dièn-1'-one (11)



À 125 mg (0,48 mmol; 1,0 éq.) de 8-méthoxy-3,4,4a,8a-tétrahydro-spiro-chromèn-2-one-[4,4']-cyclohex-2'-èn-1'-one (10) en solution dans 12 ml de chlorobenzène anhydre contenant 400 mg de silice et 400 mg d'alumine, sont ajoutés 691 mg (1,92 mmol; 4,0 éq.) d'anhydride de benzènesélininique. Après 24 heures d'agitation au reflux, le milieu réactionnel est filtré sur fritté, rincé avec du MeOH et évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis lavé avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. La purification par flash-chromatographie sur gel de silice (élution: Heptane puis Heptane/AcOEt: 5/5)

du résidu obtenu conduit à 62 mg (50%) de 8-méthoxy-3,4,4a,8a-tétrahydro-spiro-chromèn-2-one-[4,4']-cyclohex-2',5'-dièn-1'-one (11) isolés sous la forme d'une poudre jaune.

5 P.F. : 176-178°C

S.M.H.R. (I.C., m/z): calculée pour  $C_{15}H_{13}O_4^+$ : 257,08139; mesurée: 257,08132

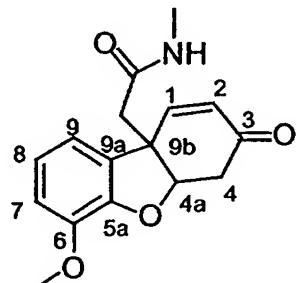
I.R. ( $CHCl_3$ )  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 1776 (C=O cétone) ; 1671 (C=O lactone) ; 1631 (C=C) ; 1281 (Car-O) ; 1179 (C-O)

10 S.M. (I.C., m/z): 257 ( $MH^+$ ); 238 ( $MH^+-H_2O$ ); 229 ( $MH^+-CO$ )  
 RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,08 (1H, dd,  $J_{6-5} = J_{6-7} = 8,1$ , H6) ; 6,96 (1H, d,  $J_{7-6} = 8,1$ , H7) ; 6,89 (2H, d,  $J_{3-2'} = J_{5'-6'} = 10,3$ , H3', H5') ; 6,54 (1H, d,  $J_{5-6} = 8,1$ , H5) ; 6,39 (2H, d,  $J_{2'-3'} = J_{6'-5'} = 10,3$ , H2', H6') ; 3,90 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) ; 2,90 (2H, s, H3)

15 RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 184,5 (C1') ; 164,6 (C2) ; 148,4 (C8) ; 148,1 (C3', C5') ; 140,8 (C8a) ; 130,0 (C2', C6') ; 125,4 (C6) ; 123,1 (C4a) ; 117,6 (C5) ; 113,0 (C7) ; 56,3 (OCH<sub>3</sub>) ; 42,8 (C4) ; 38,5 (C3)

20

1.5 4a, 9b-Dihydro-6-méthoxy-9b-{[N-méthylamino]carbonyl] méthyl}-dibenzofuran-3-one (12)



À 122 mg (0,43 mmol; 1,0 éq.) de 8-méthoxy-3,4,4a,8a-tétrahydro-spiro-chromèn-2-one-[4,4']-cyclohex-2',5'-dién-1'-one (11) en solution dans 15 ml de tétrahydrofurane, sont ajoutés 0,13 ml (1,51 mmol; 3,5 éq.) de méthylamine en solution (40%) dans l'eau. Après 20 min d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est lavé avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et extrait avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. La purification par flash-chromatographie sur gel de silice (élution: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 95/5) du résidu obtenu conduit à 137 mg (100%) de 4a,9b-Dihydro-6-méthoxy-9b-{[N-méthylamino]carbonyl]méthyl}-dibenzofuran-3-one (12) isolés sous la forme d'une pâte jaune.

S.M.H.R. (I.C., m/z): calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup>: 288,12359 ; mesurée : 288,12350

I.R. (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3461 (N-H); 1680 (C=O cétone) (C=O amide) ; 1620 (C=C) ; 1282 (Car-O)

S.M. (I.E., m/z): 287 (M<sup>+</sup>) ; 214 (M<sup>+</sup>. - C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>NO)

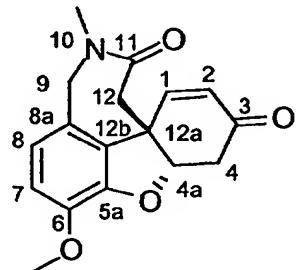
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm) : 6,87 (3H, m, H7, H8, H9) ; 6,61 (1H, dd, J<sub>1-4a</sub> = 1,8, J<sub>1-2</sub> = 10,0, H1) ; 6,05 (1H, s large, NH) ; 5,98 (1H, d, J<sub>2-1</sub> = 10,0, H2) ; 5,14 (1H, s large, H4a) ; 3,85 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) ; 3,16 (1H, dd, J<sub>4-4a</sub> = 4,5, J<sub>gem</sub> = 17,5, H4) ; 3,06 (1H, dd, J<sub>4-4a</sub> = 2,5, J<sub>gem</sub> = 17,5, H4) ; 2,91 (2H, d, J<sub>gem</sub> = 15,0, CH<sub>2</sub>) ; 2,78 (3H, s, NCH<sub>3</sub>) ; 2,76 (3H, s, NCH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm) : 195,8 (C3) ; 169,4 (C=O) ; 147,3 (C1) ; 146,8 (C6) ; 145,0 (C9a) ; 131,8 (C5a) ; 127,0 (C2) ; 122,4 (Car) ; 115,0 (Car) ; 112,5

(Car) ; 86,2 (C4a) ; 56,0 (OCH<sub>3</sub>) ; 47,7 (C9b) ; 43,4 (CH<sub>2</sub>) ; 38,7 (C4) ; 26,4 (NCH<sub>3</sub>)

1.6 ( $\pm$ )-11-oxo-narwédine ou

5 ( $\pm$ )-6-méthoxy-10-méthyl-galanthan-1-ène-3,11 dione (1a)



A 90 mg (0,31 mmol; 1,0 éq.) de 4a,9b-Dihydro-6-méthoxy-9b-{[N-méthylamino]carbonyl}méthyl-dibenzofuran-3-one (12) en solution dans 10 ml de 1,2-dichloroéthane, 10 sont ajoutés 38 mg (1,26 mmol; 4,0 éq.) de paraformaldéhyde et 0,3 ml (3,93 mmol; 12,5 éq.) d'acide trifluoroacétique. Après 20 heures d'agitation à 60°C, le milieu réactionnel est lavé avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et extrait avec 15 du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. La purification par flash-chromatographie sur gel de silice (élution: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 95/5) du résidu obtenu conduit à 59 mg (63%) 20 de ( $\pm$ )-11-oxo-narwedine (13) isolés sous la forme d'une pâte incolore.

S.M.H.R. (I.C., m/z): calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup> : 300,12359; mesurée : 300,12366

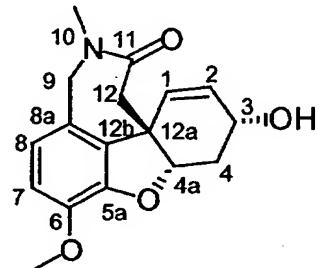
I.R. (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 1723 (C=O cétone) ; 1680 (C=O amide) ; 1641 (C=C) ; 1509 (Car-C) ; 1285 (Car-O)

S.M. (I.C., m/z) : 300 (MH<sup>+</sup>)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 6,75 (2H, s, H7, H8) ;  
 6,39 (1H, dd,  $J_{1-4a} = 2,7$ ,  $J_{1-2} = 10,2$ , H1) ; 6,06 (1H, d,  
 $J_{2-1} = 10,2$ , H2) ; 4,85 (1H, d,  $J_{4a-4} = 2,7$ , H4a) ; 4,51  
 (1H, d,  $J_{\text{gem}} = 16,2$ , H9) ; 4,41 (1H, d,  $J_{\text{gem}} = 16,2$ , H9) ;  
 5 3,86 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,17 (1H, dd,  $J_{4-4a} = 2,7$ ,  $J_{\text{gem}} = 17,7$ ,  
 H4) ; 3,06 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,03 (1H, d,  $J_{\text{gem}} = 13,8$ , H12) ;  
 2,96 (1H, d,  $J_{\text{gem}} = 13,8$ , H12) ; 2,83 (1H, dd,  $J_{4-4a} = 2,7$ ,  
 $J_{\text{gem}} = 17,7$ , H4)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm) : 193,7 (C3) ; 170,1 (C11)  
 10 ; 147,6 (C6) ; 144,8 (C1, C5a) ; 129,8 (C12b) ; 127,7  
 (C2) ; 124,9 (C8a) ; 120,3 (Car) ; 112,7 (Car) ; 87,1  
 (C4a) ; 56,3 ( $\text{OCH}_3$ ) ; 51,9 (C9) ; 43,8 (C12a) ; 40,5  
 (C12) ; 36,4 (C4) ; 36,0 ( $\text{NCH}_3$ )

15 1.7 ( $\pm$ )-11-oxo-galanthamine ou  
 ( $\pm$ )-6-méthoxy-10-méthyl-galantham-1-én-3 $\alpha$ -ol-11-one (1b)



À 20 mg (0,07 mmol; 1,0 éq.) de ( $\pm$ )-11-oxo-narwedine  
 13 en solution dans 2 ml de THF, sont ajoutés 0,10 ml  
 20 (0,10 mmol; 1,5 éq.) de L-sélectride® en solution (1M)  
 dans le THF. Après 1 heure d'agitation à -78°C, le milieu  
 réactionnel est "quenché" avec du méthanol puis évaporé  
 sous pression réduite. Le résidu est repris avec de  
 l'AcOEt et lavé avec une solution aqueuse saturée en  
 25 carbonate de sodium. La phase organique est lavée avec

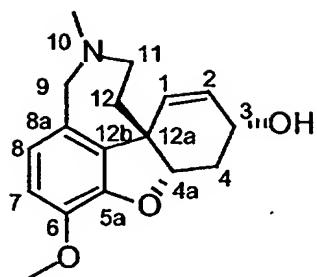
une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. La purification par plaque préparative (élution: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 95/5) du résidu obtenu conduit à 18,5 mg  
5 (93%) de ( $\pm$ )-10-oxo-galanthamine (14) isolés sous la forme d'une poudre blanche.

P.F. : 191-192°C

S.M.H.R. (I.C., m/z): calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup> : 302,13924; mesurée : 302,13923

10 I.R.. (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3557 (O-H) ; 1641 (C=O) (C=C); 1509 (Car-C) ; 1284 (Car-O)  
S.M. (I.C., m/z): 302 (MH<sup>+</sup>) ; 284 (M<sup>+</sup>-OH); 258 (M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N)  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 6,72 (2H, s, H7, H8); 6,04 (1H, dd, J<sub>2-3</sub> = 5,4, J<sub>2-1</sub> = 10,2, H2); 5,51 (1H, d, J<sub>1-15</sub> = 10,2, H1); 4,76 (1H, t large, J<sub>4a-4</sub> = 1,8, H4a) ; 4,46 (1H, d, J<sub>gem</sub> = 15,9, H9) ; 4,34 (1H, d, J<sub>gem</sub> = 15,9, H9); 4,17 (1H, t large, J<sub>3-2</sub> = 5,4, H3) ; 3,87 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 3,04 (3H, s, NCH<sub>3</sub>); 2,81 (1H, d, J<sub>gem</sub> = 14,1, H12) 2,74 (1H, d, J<sub>gem</sub> = 14,1, H12) ; 2,68 (1H, dd, J<sub>4-3</sub> = 3,6, J<sub>gem</sub> = 20 15,9, H4); 2,40 (1H, s large, OH); 2,11 (1H, ddd, J<sub>4-4a</sub> = 1 RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 171,0 (C11); 146,7 (C6); 144,9 (C5a); 132,2 (C12b); 128,4 (C1, C2); 125,2 (C8a); 120,2 (Car); 112,1 (Car); 112,1 (Car); 88,4 (C4a); 61,6 (C3); 56,2 (OCH<sub>3</sub>); 52,1 (C9); 43,4 (C12a); 41,6 (C12); 25 36,0 (NCH<sub>3</sub>) ; 29,3 (C4)

1.8 (±)-galanthamine (1c)



À 6 mg (0,15mmol; 5,5éq.) d'hydrure de lithium et d'aluminium en suspension dans 5 ml de DME, sont ajoutés goutte à goutte, à 0°C, 9 mg (0,06 mmol; 1,0 éq.) de (±)-  
 5 11-oxo-galanthamine (1c) solubilisés dans 5 ml de DME.  
 Après 12 heures d'agitation à 50°C, le milieu réactionnel est "quenché" par une solution de dithionite de sodium à 10% puis filtré sur cérite (élution chloroforme). Le filtrat obtenu est lavé avec une solution aqueuse de  
 10 dithionite de sodium à 10% et extrait avec du chloroforme. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. La purification par plaque préparative (élution:  
 15 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 90/10) du résidu obtenu conduit à 7 mg (80%) de (±)-galanthamine (1c) isolés sous la forme d'une poudre blanche.

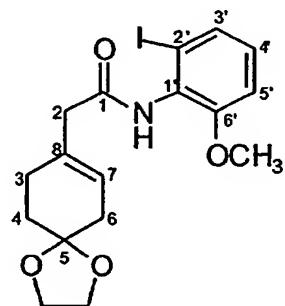
I.R. (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3562 (O-H); 1626 (C=C); 1599 (Car-C); 1508 (Car-C); 1280 (Car-O)  
 20 S.M. (I.C., m/z): 287 (M<sup>+</sup>.); 270 (M<sup>+</sup>.-OH); 244 (M<sup>+</sup>.-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N); 230 (M<sup>+</sup>.-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>N); 216 (M<sup>+</sup>.-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>N)  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ (ppm) : 6,67 (1H, d, J<sub>1-2</sub> = 8,3, Har); 6,63 (1H, d, J<sub>1-2</sub> = 8,3, Har); 6,07 (1H, dd, J<sub>1-3</sub> = 1,0, J<sub>1-2</sub> = 10,3, H1); 6,01 (1H, dd, J<sub>2-3</sub> = 4,3, J<sub>2-1</sub> = 10,3, H2); 4,62 (1H, s large, H4a); 4,14 (1H, t large, J = 5,0, H3); 4,11 (1H, d, J<sub>gem</sub> = 15,3, H9); 3,84 (3H, s, OCH<sub>3</sub>);

3,70 (1H, d,  $J_{\text{gem}} = 15,3$ , H9); 3,30 (1H, td,  $J_{11-12} = 1,5$ ,  $J_{\text{gem}} = 14,3$ , H11); 3,07 (1H, dt,  $J_{11-12} = 3,5$ ,  $J_{\text{gem}} = 14,3$ , H11); 2,69 (1H, dt,  $J_{4-4a} = 2,0$ ,  $J_{\text{gem}} = 15,8$ , H4); 2,48 (1H, s large, OH); 2,41 (3H, s, NCH<sub>3</sub>); 2,12 (1H, dd,  $J_{12-11} = 5$  3,5,  $J_{\text{gem}} = 13,5$ , H12); 2,01 (1H, ddd,  $J_{4-4a} = 2,0$ ,  $J_{4-3} = 5,0$ ,  $J_{\text{gem}} = 15,8$ , H4); 1,59 (1H, ddd,  $J_{12-11} = 1,5$ ,  $J_{12-11} = 3,5$ ,  $J_{\text{gem}} = 13,5$ , H9)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 146,0 (C6) ; 144,3 (C5a) ; 133,2 (C12b) ; 129,2 (C8a) ; 127,8 (C1) ; 127,0 (C2) ; 10 122,3 (C8) ; 111,4 (C7) ; 88,9 (C4a) ; 62,2 (C3) ; 60,6 (C9) ; 56,1 (OCH<sub>3</sub>) ; 53,9 (C11) ; 48,3 (C12a) ; 42,0 (NCH<sub>3</sub>) ; 33,8 (C12) ; 30,1 (C4)

**Exemple 2: Synthèse totale d'azagalanthamine**

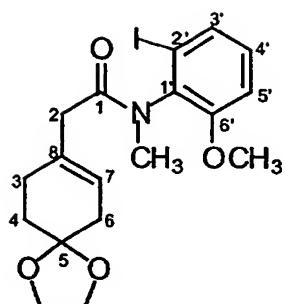
15 2.1 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-èn-8-yl)-N-(2'-iodo-6'-méthoxy-phényl)-acétamide (16)



À une solution d'acide (1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-èn-8-yl) acétique (567 mg ; 2,86 mmol; 1 éq) (7) et de 2-iodo-6-méthoxyaniline (1 g ; 2,86 mmol; 1 éq) dans du dichlorométhane anhydre (30 mL) sont ajoutés de l'iodure de 2-chloro-1-méthylpyridinium (1,46 g ; 5,73 mmol; 2 éq) et de la triéthylamine (3,98 mL ; 28,65 mmol; 10 éq). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 20 heures.

25 Après refroidissement et acidification avec une solution

- de HCl 1N jusqu'à pH = 5-6, le mélange est extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous vide.
- 5 La purification par flash chromatographie sur gel de silice (éluant: heptane/acétate d'éthyle 4/6) conduit à 1,10 g de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-èn-8-yl)-N-(2'-iodo-6'-méthoxy-phényl)-acétamide (16) sous la forme d'une mousse jaune (rendement: 90 %).
- 10 Analyse élémentaire calculée pour  $C_{17}H_{20}INO_4$  (P.M. : 429,25) C : 47,57 ; H : 4,70 ; N : 3,26 ; O : 14,91 ; mesurée C : 47,39 ; H : 4,59 ; N : 3,01 ; O : 15,16.  
I.R. ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3382 (N-H) ; 1687 (C=O).  
S.M. (E.S.) m/z : 429,8 [ $M^+H]^+$ .
- 15 R.M.N.  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 7,43 (dd,  $J=8,0, J=1,2$ ; 1H; H3') ; 7,18 (sl; 1H; NH) ; 6,98 (t,  $J=8,0$ ; 1H; H4') ; 6,91 (dd,  $J=8,0, J=1,2$ ; 1H; H5') ; 5,72 (sl; 1H; H4) ; 3,99 (s; 4H; Hdioxolane) ; 3,80 (s; 3H;  $OCH_3$ ) ; 3,15 (s; 2H; H2) ; 2,45 (sl; 1H; H8) ; 2,37 (sl; 1H; H5) ; 2,37 (sl; 2H; H6) ; 1,85 (t,  $J=6,4$ ; 2H; H7).
- 20 R.M.N.  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 62,9 MHz)  $\delta$  (ppm) : 169,2 (C(O)NH) ; 155,5 (C6') ; 132,9 (C1') ; 130,8 (C3') ; 129,6 (C4') ; 128,1 (C8) ; 124,9 (C7) ; 111,7 (C5') ; 107,7 (C5) ; 99,8 (C2') ; 64,8 (Cdioxolane) ; 56,1 ( $OCH_3$ ) ; 45,7 (C2) ; 35,9 (C6) ; 38,2 (C4) ; 35,0 (C3).
- 25 2.2 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-èn-8-yl)-N-(2'-iodo-6'-méthoxyphényN-méthyl-acétamide (17)



À une solution de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-én-8-yl)-N-(2'-iodo-6'-méthoxy-phényl)-acétamide (16) (1,88 g ; 4,39 mmol ; 1 éq.) dans 150 mL de tétrahydrofurane (THF) anhydre est ajoutée goutte à goutte à 0°C une suspension de NaH (263 mg ; 10,98 mmol; 2,5 éq.) dans le THF anhydre (120 mL). Après 15 minutes, le milieu réactionnel est laissé remonter à température ambiante et le sulfate de diméthyle (1,04 mL; 0,2 mmol; 2,5 éq.) est ajouté. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 2 heures puis la réaction est arrêtée par ajout d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium saturée. Après extraction avec de l'éther, les phases organiques sont lavées par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous vide. La purification par flash chromatographie sur gel de silice (éluant: heptane/acétate d'éthyle 4/6) du résidu obtenu permet d'obtenir 26,9 mg du produit 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-én-8-yl)-N-(2'-iodo-6'-méthoxy-phényl)-N-méthyl-acétamide (17) sous la forme d'une huile incolore (rendement: 86%). Le spectre RMN 1H révèle qu'il s'agit d'un mélange de deux rotamères en proportion 1:4 environ.

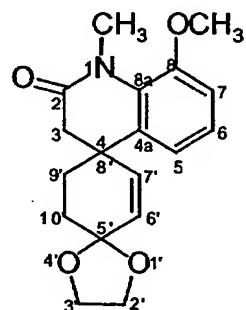
Analysé élémentaire calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>INO<sub>4</sub> (P.M.: 443,28) C: 48,77; H: 5,00; mesurée: C 48,98; H: 4,88.

I.R. ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1652 (C=O) ; 1602 (C=C).

S.M. (E.S.) m/z : 443,9 [ $\text{M}^+\text{H}]^+$ .

- R.M.N.  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm) pour le rotamère majoritaire: 7,44 (dd,  $J=8,0$ ,  $J=1,3$  ; 1H ; H3') ; 7,01 (t,  $J=8,0$  ; 1H ; H4') ; 6,90 (dd,  $J=8,0$ ,  $J=1,3$  ; 1H ; H5') ; 5,06 (sl ; 1H ; H7) ; 3,94 (s ; 4H ; Hdioxolane) ; 3,81 (s ; 3H ;  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,08 (s ; 3H ; NCH<sub>3</sub>) ; 2,73-2,65 (système AB,  $J_{\text{AB}}=15,0$  ; 2H ; H2a et H2b) ; 2,21 (sl ; 2H ; H3) ; 2,19 (sl ; 2H ; H6) ; 1,78 (m ; 2H ; H4).
- 10 R.M.N.  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$  ; 75,4 MHz)  $\delta$  (ppm) pour le rotamère majoritaire : 171,3 (C(O)NMe) ; 156,3 (C6') ; 134,8 (C1') ; 131,1 (C8) ; 131,0 (C3') ; 130,7 (C4') ; 122,5 (C7) ; 111,7 (C5') ; 107,9 (C5) ; 101,7 (C2') ; 64,3 (Cdioxolane) ; 55,9 ( $\text{OCH}_3$ ) ; 42,2 (C2) ; 35,8 (C6) ; 34,5 (NCH<sub>3</sub>) ; 15 31,0 (C4) ; 27,5 (C3).

2.3 8-méthoxy-1-méthyl-3,9',10'-dihydro-1H-1',4'-dioxaspiro-quinolin-2-one-[4.8']-déc-6'-ène (18)



Une solution de tris(dibenzylidènacétone)dipalladium (36,8 mg ; 0,04 mmol; 0,05 éq.) et de 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane (32,1 mg ; 0,08 mmol ; 0,1 éq.) dans le diméthylacétamide anhydre (10 mL) est 5 maintenue sous agitation à température ambiante pendant 15 minutes. Une solution de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-ène-8-yl)-N-(2'-iodo-6'-méthoxy-phényl)-N-méthyl-acétamide (17) (357 mg ; 0,81 mmol; 1 éq.) et de 1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine (582 µL; 3,22 mmol; 4 éq.) dans le 10 diméthyl-acétamide anhydre (30 mL) est alors ajoutée goutte à goutte et le milieu réactionnel est porté à 110°C pendant 23 heures. Après refroidissement à température ambiante, ajout d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium saturée et extraction avec 15 de l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont lavées par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous vide. Après purification par flash chromatographie sur gel de silice (éluant: heptane/acétate d'éthyle 4/6) 15,0 mg du 20 produit 8-méthoxy-1-méthyl-3,9',10'-dihydro-1H-1',4'-dioxaspiro-quinolin-2-one-[4.8']-déc-6'-ène (18) sont obtenus sous la forme d'une huile jaune pâle (rendement: 80%).

S.M.H.R (I.C., m/z): calculée pour  $C_{18}H_{21}NO_4^+$ : 315,15; 25 mesurée : 315,14794.

I.R. ( $CHC_{13}$ )  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 1659 (C=O lactame).

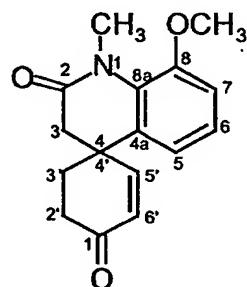
S.M. (E.S.) m/z : 316,2 [ $M^+H$ ]<sup>+</sup>; 338,2 [ $M^+Na$ ]<sup>+</sup>

R.M.N.  $^1H$  ( $CDCl_3$  ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,04 (t, J=8,0 ; 1H ; H6) ; 6,88 (dd, J=8,0, J=1,3 ; 1H ; H5) ; 6,82 (dd, 30 J=8,0, J=1,3 ; 1H ; H7) ; 5,88 (d, J=10,0 ; 1H ; H6') ; 5,62 (d, J=10,0 ; 1H ; H7') ; 4,03-3,90 (m ; 4H ;

Hdioxolane) ; 3,85 (s ; 3H ; OCH<sub>3</sub>) ; 3,39 (s ; 3H ; NCH<sub>3</sub>) ; 2,58-2,48 (système AB, J<sub>AB</sub>=15,0 ; 2H ; H3a et H3b) ; 1,85-1,73 (m ; 4H ; H9' et H10').

R.M.N. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> ; 75,4 MHz) δ (ppm): 170,1 (C(O)NMe) ; 5 150,4 (C8) ; 136,2 (C7') ; 135,0 (C8a) ; 130,5 (C6') ; 130,2 (C4a) ; 124,8 (C6) ; 119,4 (C5) ; 112,4 (C7) ; 105,3 (C5') ; 64,8 et 64,6 (Cdioxolane) ; 56,2 (OCH<sub>3</sub>) ; 44,0 (C3) ; 39,2 (C4) ; 34,7 (NCH<sub>3</sub>) ; 30,4 et 30,0 (C9' et C10').

10 2.4 8-méthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-[4.4']-cyclohex-5'-èn-1'-one (19)



À 1,10 g (3,49 mmol; 1,0 éq.) de 8-méthoxy-1-méthyl-3,9',10'-dihydro-1H-1',4'-dioxaspiro-quinolin-2-one-[4.8']-déc-6'-ène (18) solubilisé dans 60 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre est ajouté 1,15 g (3,49 mmol; 1,0 éq.) de tétrafluoroborate de triphénylcarbénium. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé avec de l'eau puis extrait avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.  
 15 La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. La purification par flash-chromatographie sur gel de silice (élution: Heptane/AcOEt: 4/6) du résidu obtenu conduit à 898,5 mg de 8-méthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-[4.4']-cyclohex-5'-ène (19) isolés sous forme d'une mousse jaune (rendement: 95 %).

S.M.H.R. (I.C., m/z): calculée pour  $C_{16}H_{17}NO_3^+$ : 271,12 ; mesurée : 271,12114.

I.R. ( $CHCl_3$ )  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3000 (C-H) ; 1677 (C=Oamide ; C=Oènone) ; 1370 (C=C) ; 1262 (C-OMe) ; 1086 (C-H.Ar).

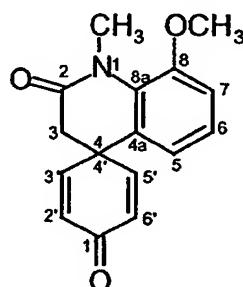
5 S.M. (I.E.) m/z : 271 [ $M^{+}\cdot$ ].

R.M.N.  $^1H$  ( $CDCl_3$  ; 250 MHz)  $\delta$  (ppm) : 7,08 (q ; J = 8,4 ; J = 7,6 ; 1H ; H6) ; 6,96 (q ; J = 8,4 ; J = 1,4 ; 1H ; H5) ; 6,77 (q ; J = 7,6 ; J = 1,4 ; 1H ; H7) ; 6,63 (d ; J = 10,2 ; 1H ; H5') ; 3,88 (s ; 3H ; OCH<sub>3</sub>) ; 3,42 (s ; 3H ; NCH<sub>3</sub>) ; 2,68 (système AB ; 2H, H3a et H3b ; Jab = 15,1) ; 2,43 (m ; 2H ; H3') ; 2,10 (t ; J = 6,9 ; 2H ; H2').

R.M.N.  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ; 75,4 MHz)  $\delta$  (ppm) : 198,8 (C1') ; 169,0 (C2) ; 152,4 (C5') ; 150,6 (C8) ; 132,6 (C8a) ; 131,1 (C6') ; 130,1 (C4a) ; 125,1 (C6) ; 118,5 (C7) ; 112,8 (C5) ; 56,1 (OCH<sub>3</sub>) ; 43,0 (C3) ; 39,8 (C4) ; 34,7 (NCH<sub>3</sub>) ; 33,8 (C2') ; 31,5 (C3').

2.5 8-méthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-[4.4']-cyclohex-2',5'-dièn-1'-one (20)

20



À 120 mg (0,44 mmol; 1,0 éq.) de 8-méthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-[4.4']-cyclohex-5'-ène-1'-one 19 en solution dans 10 ml de chlorobenzène contenant 400 mg d'alumine et 400 mg de silice, sont ajoutés 637 mg (1,77 mmol; 4,0 éq.) d'anhydride de benzènesélininique.

Après 24 heures d'agitation au reflux, le milieu réactionnel est filtré sur fritté, lavé avec du MeOH et évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris et extrait avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la phase aqueuse étant saturée en 5 chlorure de sodium. La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. La purification par flash-chromatographie sur gel de silice (élution: Heptane/Acétate d'éthyle: 3,5/6,5) du résidu 10 obtenu conduit à 73 mg de 8-méthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-[4.4']-cyclohex-2',5'-dièn-1'-one (20) isolés sous forme d'une mousse jaune (rendement: 61 %). Analyse élémentaire calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (P.M. : 269) 15 C : 71,36 ; H : 5,61 ; N : 5,20 ; O : 17,82 ; mesurée: C: 69,33 ; H : 5,58 ; N : 5,19 ; O : 17,38.

I.R. (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2962 (C-H); 1669 (C=O<sub>amide</sub>; C=O<sub>diènone</sub>); 1600 (C=C); 1370 (C-N); 1261 (C-OCH<sub>3</sub>); 1097 (C-H.Ar).

S.M. (I.E.) m/z : 269 [M<sup>+</sup>].

20 R.M.N. <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 7,06 (q ; J = 7,9 ; J = 8,1 ; 1H ; H6) ; 6,95 (q ; J = 8,3 ; J = 1,3 ; 1H ; H7) ; 6,89 (d ; J = 9,8 ; 2H ; H3' et H5') ; 6,65 (q ; J = 1,0 ; J = 7,6 ; 1H ; H5) ; 6,37 (d ; J = 9,8 ; 2H ; H2' et H6') ; 3,88 (s ; 3H ; OCH<sub>3</sub>) ; 3,47 (s ; 3H ; NCH<sub>3</sub>) ; 25 2,70 (s ; 2H ; H3).

R.M.N. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> ; 75,4 MHz)  $\delta$  (ppm) : 185,0 (C1'); 168,2 (C2'); 150,4 (C8); 149,0 (C3'/C5'); 130,4 (C4a); 129,8 (C2'/C6'); 129,3 (C8a); 125,5 (C6); 118,2 (C5); 113,3 (C7); 56,0 (OCH<sub>3</sub>); 43,5 (C3); 34,7 (NCH<sub>3</sub>).

2.6 (+)-11-oxo-azanarwédine (21)

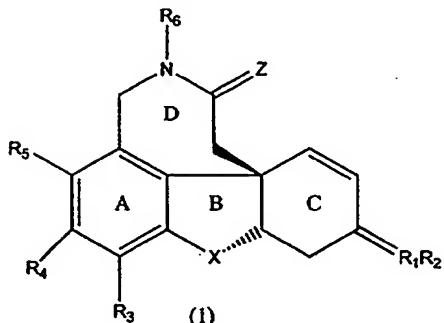
Ce composé est préparé à partir de la 8-méthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-[4.4']-cyclohex-2',5'-dièn-1'-one (20) selon le mode opératoire décrit aux étapes 1.5 et 1.6 de l'exemple 1.

2.7 (+)azagalanthamine (22)

Ce composé est obtenu à partir de (21) selon le mode opératoire décrit aux étapes 1.7 et 1.8 de l'exemple 1.

REVENDICATIONS

## 1. Procédé de synthèse de composés de formule (1)



dans laquelle

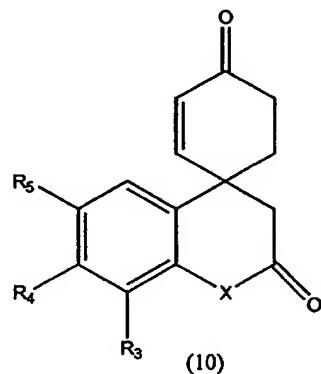
- 5 soit  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un groupe hydroxy, soit  $R_1$  et  $R_2$  forment ensemble =0,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy ou un groupe  $(C_1-C_{12})alcoxy$ ,
- 10  $R_6$  représente un atome d'hydrogène, un groupe  $(C_1-C_{12})alkyle$ , un groupe  $-(CH_2)_nNR_7R_8$  ou un groupe  $-(CH_2)_nN^+R_7R_8R_9$  où  $n = 1$  à 12,  $R_7$  et  $R_8$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène; un radical cyano;  $(C_1-C_4)alkyle$ ; aryl $(C_1-C_4)alkyle$ ; aryl  $(C_1-C_4)alcényle$ ;  $(C_1-C_4)alkyl-carbonyle$  ou arylcarbonyle; les radicaux alkyle, alcényle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux halo, hydroxy, alcoxy, alkylthio, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifiée, cyano, nitro, mercapto ou amino, le radical amino étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles identiques ou différents; ou  $R_7$  et  $R_8$  sont liés entre eux et forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle; et  $R_9$

représente un atome d'hydrogène, un radical cyano, ( $C_1-C_4$ )alkyle, aryl( $C_1-C_4$ )alkyle, aryl( $C_1-C_4$ )alcényle, alkylcarbonyle ou arylcarbonyle, les radicaux alkyle, alcényle et aryle étant éventuellement substitués par un  
 5 ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux halo, hydroxy, alcoxy, alkylthio, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifiée, cyano, nitro, mercapto ou amino, le radical amino étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux  
 10 alkyles identiques ou différents;

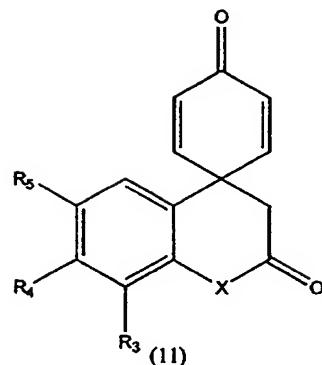
Z représente soit deux atomes d'hydrogène, soit un atome d'oxygène et

X représente soit un atome d'oxygène, soit un atome de soufre, soit un atome d'azote, soit un groupe  $-SO$ , soit  
 15 un groupe  $-SO_2$ , soit un groupe  $-NR_6$  où  $R_6$  est tel que défini précédemment ou représente un groupe protecteur d'amine,

caractérisé en ce qu'il comprend une étape dans laquelle on réalise l'oxydation d'une cétone  $\alpha,\beta$ -éthylénique de  
 20 formule (10)



en spirodiénone de formule (11),



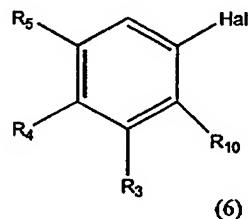
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'oxydation est réalisée en présence d'anhydride benzènesélininique mélangé à un support, de préférence 5 inorganique.

3. Procédé selon l'une quelconques des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que le support est choisi dans le groupe comprenant les tamis moléculaires et les 10 mélanges de silice et d'alumine.

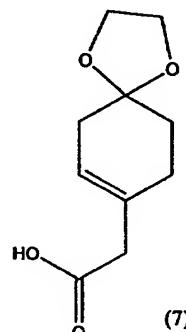
4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le mélange de silice et d'alumine est un mélange 50/50.

15

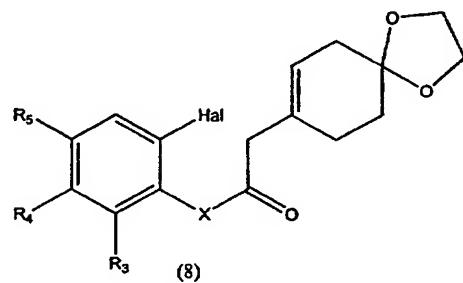
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'on fait réagir un dérivé de formule (6)



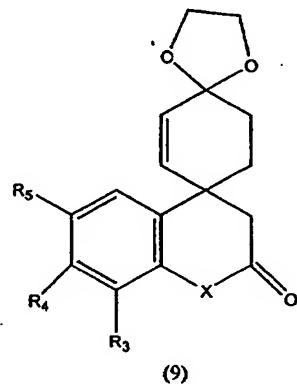
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène choisi parmi les atomes de brome et d'iode, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que définis dans la revendication 1 et R<sub>10</sub> représente un groupe amine ou un groupe hydroxy, avec  
5 l'acide (1,4-dioxaspiro[4.5]déc-7-en-8-yl)-acétique de formule (7),



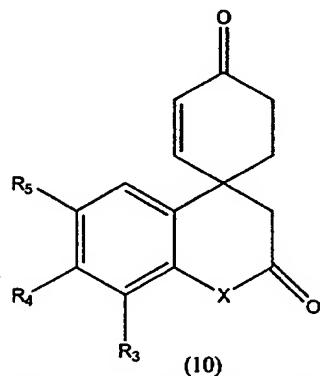
et on obtient un composé de formule (8)



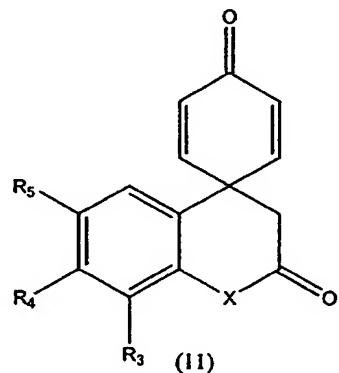
que l'on cyclise par une réaction intramoléculaire de Heck pour obtenir un composé de formule (9)



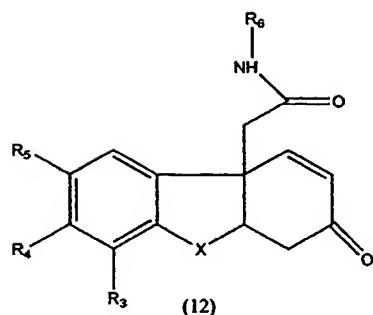
en présence d'un catalyseur au palladium ou précurseur de palladium 0 et de ligands bidentate d'alkylphosphine dans un solvant, puis on déprotège la fonction dioxolane du composé de formule (9) pour obtenir la cétone  $\alpha,\beta$ -éthylénique de formule (10)



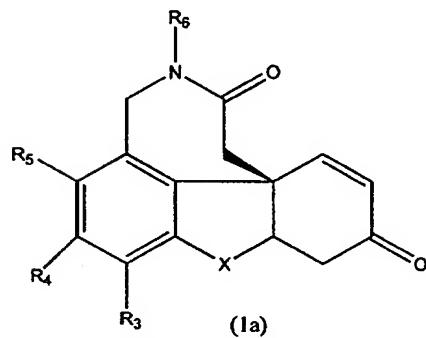
que l'on oxyde en présence d'anhydride benzèneselininique additionné à un mélange de silice et d'alumine 50/50 et on obtient un composé de formule (11)



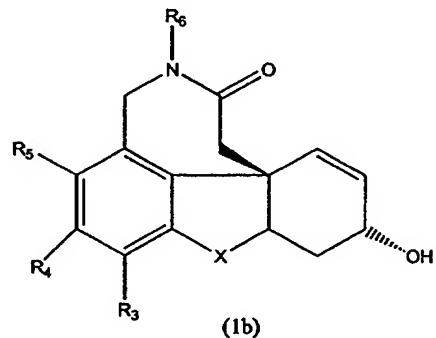
- 10 sur laquelle on fait réagir une amine de formule  $\text{NHR}_6$  où  $R_6$  est tel que défini dans la revendication 1 et on obtient, par ouverture de la lactone, l'amide correspondant de formule (12)



que l'on cyclise pour obtenir un composé de formule (1a)

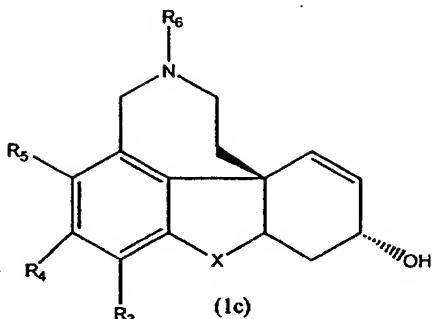


que l'on soumet éventuellement à une réduction diastéréosélective pour obtenir le dérivé de formule (1b) correspondant,



5

dont on peut également réduire la fonction amide, si on le souhaite, pour obtenir un composé de formule (1c).

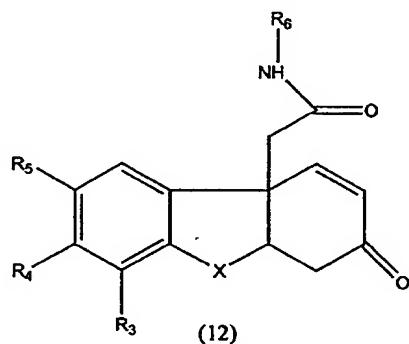
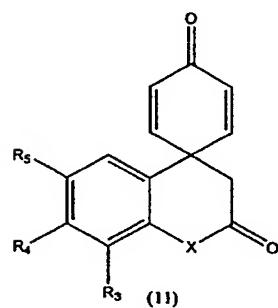


6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'on réalise le dédoublement du composé de formule (12) puis on continue la synthèse et on obtient les composés de formule (1a) à (1c) sous leurs formes optiquement actives.

7. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'on réalise le dédoublement du composé de formule (1a) puis on continue la synthèse et on obtient les composés de formule (1b) à (1c) sous leurs formes optiquement actives.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on prépare la galanthamine sous forme de racémate ou de ses isomères optiquement purs.

#### 9. Composés de formules (11) et (12)

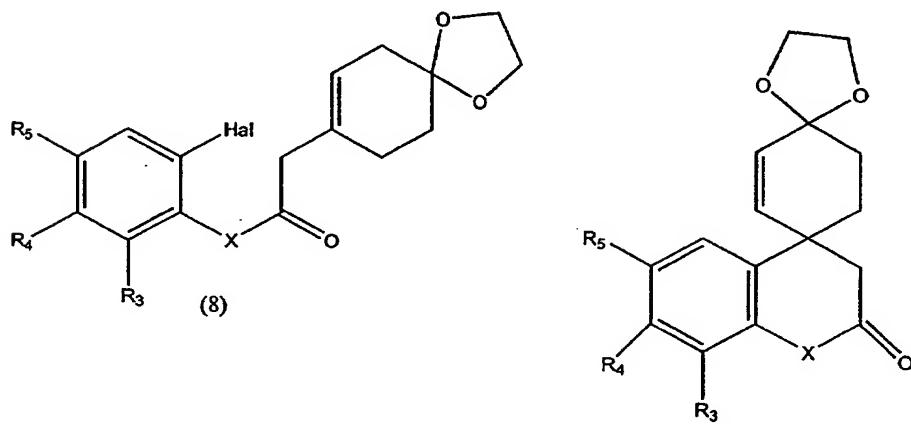


dans lesquelles  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $X$  sont tels que définis dans la revendication 1, utiles comme intermédiaires de synthèse dans un procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

5

10. Composés selon la revendication 9, caractérisés en ce que  $R_3=OCH_3$ ,  $R_4=R_5=H$  et  $X=O$ ,  $NH$  ou  $N-CH_3$ .

11. Composés de formules (8) et (9)



- 10 dans lesquelles Hal,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis dans la revendication 1 et  $X$  représente soit un atome de soufre, soit un atome d'azote, soit un groupe  $-SO$ , soit un groupe  $-SO_2$ , soit un groupe  $-NR_6$  où  $R_6$  est tel que défini dans la revendication 1 ou représente un groupe protecteur d'amine.  
15

12. Composés selon la revendication 11, caractérisés en ce que  $Hal=I$ ,  $R_3=OCH_3$ ,  $R_4=R_5=H$  et  $X=NH$  ou  $N-CH_3$ .



INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

2826005

N° d'enregistrement  
national

FA 605886  
FR 0107859

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI		
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes				
Y	DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; DRAGOJLOVIC, VELJKO: "Preparation of cyclopentenones by benzeneseleninic anhydride oxidation of cyclopentanones" retrieved from STN Database accession no. 131:31739 XP002188031 * abrégé * & J. CHEM. RES., SYNOP. (1999), (4), 256-257, 1240-1246 , ---	1-4	C07D223/16 C07D309/28 C07D307/91 C07D317/72		
A		5-8			
Y	D.H.R. BARTON ET AL.: JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, 1980, pages 2209-2212, XP002188027 LETCHWORTH GB	1-4			
A	* schema A, page 2210 *	5-8			
Y	D.H.R. BARTON ET AL.: JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, 1982, pages 1919-1922, XP002188028 LETCHWORTH GB	1-4	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)		
A	* composés (7)-(8) *	5-8	C07D		
Y	D.H.R. BARTON ET AL.: JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, 1982, pages 1947-1952, XP002188030 LETCHWORTH GB	1-4			
A	* abrégé *	5-8			
	---	-/-			
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur			
23 janvier 2002		Frelon, D			
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS					
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire					
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant					

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	T.G. BACK: JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, 1978, pages 278-279, XP002188066 LETCHWORTH GB * schéma 2 * ---	1-8	
A,D	GRAS E ET AL: "A formal synthesis of (+/-) lycoramine via an intramolecular Heck reaction" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 40, no. 52, 24 décembre 1999 (1999-12-24), pages 9243-9244, XP004183640 ISSN: 0040-4039 * le document en entier * -----	5-8	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CI.7)
2	Date d'achèvement de la recherche  23 janvier 2002	Examinateur  Frelon, D	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant	
EPO FORM 1503 12/98 (P04C14)			